

(11)Publication number : 2001-199866

(43)Date of publication of application : 24.07.2001

(21)Application number : 2000-013607

(22)Date of filing : 24.01.2000

(71)Applicant : POLA CHEM IND INC

(72)Inventor : SAITO YUKO

OTA YUTAKA

SUZUKI SATOSHI

(54) : DENDRITIC GROWTH-SUPPRESSING AGENT OF MELANOCYTE AND
COSMETIC CONTAINING THE SAME

(57) : Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide prophylactic or improving means effective to dyschromia accompanying inflammation or dyschromia such as freckles.

SOLUTION: This dendritic growth-suppressing agent of melanocyte comprises an essence of bark of Phellodendron amurense of rue family. A skin preparation for external use such as cosmetic comprises the dendritic growth-suppressing agent.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-199866

(P2001-199866A)

(43) 公開日 平成13年7月24日 (2001.7.24)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
A 6 1 K 7/48		A 6 1 K 7/48	4 C 0 8 3
7/00		7/00	K 4 C 0 8 8
			X
			W
35/78		35/78	K
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 6 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願2000-13607 (P2000-13607)	(71) 出願人	000113470
(22) 出願日	平成12年1月24日 (2000.1.24)		ポーラ化成工業株式会社 静岡県静岡市弥生町 6 番48号
		(72) 発明者	斉藤 優子 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ 化成工業株式会社戸塚研究所内
		(72) 発明者	太田 豊 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ 化成工業株式会社戸塚研究所内
		(72) 発明者	鈴木 聡 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ 化成工業株式会社戸塚研究所内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 メラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤及びそれを含有する化粧品

(57) 【要約】

【課題】 炎症を伴った色素異常やソバカスなどの色素異常に対して有効な予防或いは改善手段を提供する。

【解決手段】 ミカン科オウバクのエッセンスからなる、メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤を化粧品などの皮膚外用剤に含有させる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ミカン科オウバクのエッセンスからなる、メラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤。

【請求項2】 エッセンスが樹皮の極性溶媒による抽出物であることを特徴とする、請求項1に記載のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤。

【請求項3】 デンドライトの伸長抑制が、マクロファージ由来のデンドライト伸長促進因子の抑制作用に起因することを特徴とする、請求項1又は2に記載のメラノサイトの伸長抑制剤。

【請求項4】 請求項1～3何れか1項に記載のメラノサイトの伸長抑制剤を含有することを特徴とする、メラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象対応用の皮膚外用剤。

【請求項5】 化粧品であることを特徴とする、請求項4に記載のメラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象対応用の皮膚外用剤。

【請求項6】 メラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象が、光による炎症を伴った、皮膚の黒化現象或いはソバカスである、請求項4又は5に記載のメラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象対応用の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤及び化粧品などの皮膚外用剤に関し、更に詳細には、メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤により、メラノサイトとマクロファージの相互作用を抑制するのに好適な、メラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象対応用の皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】メラノサイトは動物において、色素に係わる生命現象の主役となっていることは既に知られていることであるが、かかる色素であるメラニンがメラノサイトで産生され、どのような経緯で表皮細胞に移動していくかについては、未だ詳細には知られておらず、かかるメラニン顆粒の移動には、マクロファージが関与している場合が少なくないことのみが知られているにすぎない。かかるマクロファージの関与については、メラノサイトのデンドライトの伸長因子(DEF)を産生することにより為されていることが指摘されているが、このような伸長因子の働きを抑制する試みや、抑制することによりメラノサイトのデンドライトの伸長を抑制すること、該デンドライトの伸長抑制により、メラニン顆粒の移動を抑制し、皮膚が黒化するのを防ぐ試みは全く為されていない。更に、ミカン科の植物であるオウバクのエッセンスにこのようなメラノサイトの伸長抑制作用が有ることも全く知られていない。

【0003】他方、メラノサイトによって産生されるメラニン顆粒の異常によって生じる色素異常の解決は、美

しい白い肌を具現化するための人類永年の解決課題であり、この為、種々の努力が為され、多くの成果が得られてきており、そのメカニズムについても様々なものが得られているが、メラノサイトのデンドライトの伸長抑制に着目したものはなく、このようなメカニズムにより、光の関与する色素異常であって、炎症を伴う色素異常症の予防や改善などの対応に有用であることは全く知られていない。又、炎症を伴った色素異常やソバカスなどの色素異常に対して、従来良く知られているアスコルビン酸などのメラニン生成阻害剤の効果が今ひとつであり、このような色素異常の予防或いは改善手段の開発が望まれていた。

【0004】更に、ミカン科オウバクのエッセンスは、抗菌作用や抗炎症作用を有していることは既に知られていることであるが、このものがメラノサイトのデンドライト伸長を抑制する作用を有していることは全く知られておらず、従って、このものを含有する化粧品などの皮膚外用剤がメラノサイトのデンドライト伸長を抑制し、以て、色素異常、取り分け、光が関与し、炎症を伴って起こる色素異常の予防と改善に有用であることは全く知られていないことであった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、このような状況下為されたものであり、炎症を伴った色素異常やソバカスなどの色素異常に対して有効な予防或いは改善手段を提供することを課題とする。

【0006】

【課題の解決手段】このような状況に鑑みて、本発明者らは、炎症を伴った色素異常やソバカスなどの色素異常に対して有効な予防或いは改善手段を求めて、鋭意研究を重ねた結果、ミカン科オウバクのエッセンスに優れたメラノサイトのデンドライトの伸長抑制作用を見出し、かかる作用を有する物質を皮膚外用剤に含有させることにより、このような皮膚外用剤により、炎症を伴った色素異常やソバカスなどの色素異常の予防・改善に有用であることを見出し、発明を完成させるに至った。即ち、本発明は次に示す技術に関するものである。

(1) ミカン科オウバクのエッセンスからなる、メラノサイトの伸長抑制剤。

(2) エッセンスが樹皮の極性溶媒による抽出物であることを特徴とする、(1)に記載のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤。

(3) デンドライトの伸長抑制が、マクロファージ由来のデンドライト伸長促進因子の抑制作用に起因することを特徴とする、(1)又は(2)に記載のメラノサイトの伸長抑制剤。

(4) (1)～(3)何れか1項に記載のメラノサイトの伸長抑制剤を含有することを特徴とする、メラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象対応用の皮膚外用剤。

(5) 化粧品であることを特徴とする、(4)に記載のメラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象対応用の皮膚外用剤。

(6) メラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象が、光による炎症を伴った、皮膚の黒化現象或いはソバカスである、(4)又は(5)に記載のメラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象対応用の皮膚外用剤。以下、本発明について、実施の形態を中心に詳細に説明を加える。

【0007】

【発明の実施の形態】(1) 本発明のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤

本発明のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤は、ミカン科オウバクのエッセンスからなる。ここで、エッセンスとは、かかる植物の植物体それ自身、植物体を乾燥或いは細切、粉碎など加工した加工物、植物体乃至はその加工物を溶媒で抽出した抽出物、抽出物の溶媒を除去した、溶媒除去物、抽出物乃至はその溶媒除去物をカラムクロマトグラフィーや液液抽出で精製した精製分画物などの総称を意味する。これらの内、本発明のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤としては、溶媒抽出物乃至はその溶媒除去物が好ましく例示でき、かかる溶媒としては、極性溶媒が特に好ましく例示できる。この様な極性溶媒としては、例えば、水、エタノール、メタノール、1, 3-ブタンジオール、プロピレングリコールなどのアルコール類、酢酸エチルや蟻酸メチルなどのエステル類、アセトンやメチルエチルケトンなどのケトン類、クロロホルムや塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル等のニトリル類、ジエチルエーテルやテトラヒドロフランなどのエーテル類から選ばれ
1種乃至は2種以上が好ましく例示できる。これらの内、特に好ましいものは、水及び/又はアルコール類である。この様な抽出物を作成するには、植物体乃至はその加工物に1~10倍量の溶媒を加え、室温であれば数日、沸点付近の温度であれば数時間浸漬すればよい。しかる後に、不溶物を濾過などで除去し、必要に応じて減圧濃縮や凍結乾燥により溶媒除去することが出来る。この様な溶媒抽出に用いる植物体の部位としては、有効な物質が植物体全体に分布しているため特段の限定はないが、地上部が好ましく例示でき、中でも樹皮の部分が、この様な成分が多く含まれており、特に好ましい。かくして得られた、本発明のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤である、ミカン科オウバクのエッセンスは、メラノサイトがデンドライトを伸長するのを抑制する作用に優れ、以て、メラノサイトより皮膚組織へメラニン顆粒が移動するのを抑制し、この様なメラニン顆粒の移動をメカニズムとする、光照射時に生じる、炎症を伴った黒化やソバカスなどの色素異常を予防或いは改善する作用を有する。この様な作用は、マクロファージが放出するメラノサイトのデンドライトの伸長因子がメラノサ

イトに働きかけるのを阻害することを機序としていると考えられる。勿論、色素異常が、メラニン顆粒の産生にあたってこの様なルートをとることから、本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤は、光照射による炎症を伴った黒化やソバカス以外の色素異常も抑制するが、この様な色素異常は他の手段でも予防や改善が可能であるため、本発明の効果の特徴は前記の光照射時に生じる、炎症を伴った黒化やソバカスなどの色素異常を予防或いは改善する作用と言える。

10 【0008】(2) 本発明のメラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象対応用の皮膚外用剤

本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤は、マクロファージが放出するメラノサイトのデンドライトの伸長因子がメラノサイトに働きかけるのを阻害することを機序としているので、メラノサイトとマクロファージとが協調的に働く生命現象を抑制することが出来、この様なメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤を、皮膚外用剤に含有させることにより、メラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象へ対応する事が出来る。即ち、本発明の皮膚外用剤は、メラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象対応用であって、本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤を含有することを特徴とする。ここで、本発明で言う皮膚外用剤とは、皮膚に外用で適用される組成物の総称であって、貼付剤を含む皮膚外用医薬や洗浄剤を含む化粧品が好ましく例示でき、これらの内では、化粧品であることが特に好ましい。これは、本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤の安全性が高く、作用が穏やかであるためである。メラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象としては、特に好ましくは前述の光照射による炎症を伴った黒化やソバカスなどの色素異常がまず一番重要な課題として挙げられるが、その他炎症反応なども含まれる。本発明のメラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象対応用の皮膚外用剤に於ける、メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤の好ましい含有量は、皮膚外用剤全量に対して、0.001重量%~10重量%であり、更に好ましくは0.01重量%~5重量%である。これは、少なすぎるとデンドライトの伸長抑制作用が発揮されない場合があり、多すぎても効果が頭打ちになり
40 他の処方成分の自由度損なうことがあるからである。

【0009】本発明のメラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象対応用の皮膚外用剤は、上記必須成分以外に、通常化粧品や皮膚外用医薬で使用される任意の成分を含有することが出来る。かかる任意成分としては、例えば、スクワラン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類、ホホバ油、カルナウバワックス、オレイン酸オクチルドデシル等のエステル類、オリーブ油、牛脂、椰子油等のトリグリセライド類、ステアリン酸、オレイン酸、リチノレイン酸等の脂肪酸、オレイルアルコール、ステアリルアルコール、オクチル

ドデカノール等の高級アルコール、スルホコハク酸エステルやポリオキシエチレンアルキル硫酸ナトリウム等のアニオン界面活性剤類、アルキルベタイン塩等の両性界面活性剤類、ジアルキルアンモニウム塩等のカチオン界面活性剤類、ソルビタン脂肪酸エステル、脂肪酸モノグリセリド、これらのポリオキシエチレン付加物、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤類、ポリエチレングリコール、グリセリン、1, 3-ブタンジオール等の多価アルコール類、増粘・ゲル化剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、色剤、防腐剤、粉体等を含有することができる。勿論、従来のメラニン産生抑制剤である、アスコルビン酸類やアルブチンなどのヒドロキノン類を含有することも相乗的な効果を発揮する場合があります、有利である。

【0010】

【実施例】以下に実施例を挙げて更に詳細に本発明について説明を加えるが、本発明がこれら実施例にのみ、限定を受けないことは言うまでもない。

【0011】＜実施例1＞ミカン科オウバクの樹皮500gに5lの1, 3-ブタンジオールを加え、攪拌しながら2時間、90℃で加熱し、室温まで冷却した後、濾過して不溶物を取り除き、本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤1を得た。

【0012】＜実施例2＞ミカン科オウバクの樹皮500gに5lの水を加え、攪拌しながら2時間、90℃で加熱し、室温まで冷却した後、濾過して不溶物を取り除き、しかる後、凍結乾燥し、本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤2を得た。

【0013】＜実施例3＞ミカン科オウバクの樹皮500gに5lのエタノールを加え、攪拌しながら2時間、90℃で加熱し、室温まで冷却した後、濾過して不溶物を取り除き、しかる後、減圧乾固し、本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤3を得た。

【0014】＜実施例4＞上記実施例1のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤1を用いて、デンドライト伸長抑制作用を調べた。即ち、予め常法に従い、マウス腹腔より、マクロファージを回収し、10%FBS加イーグルの最少培地で希釈し、 2×10^6 セル/mlの濃度のマクロファージ液を調整しておいた。このものを90 μ lずつ35mmシャーレに分注し、これに0.05mW/cm²で20分間の紫外線照射を行った。これらのメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤を溶媒に溶かし加え37℃で1晩培養した。又、他方マウスの尾を切り、尾の表皮を細かく刻みシャーレに入れ0.5%トリプシンにて37℃で一晩処理し、ピンセットを用いて、表皮と真皮に分離し、表皮のみを回収し、0.5%トリプシンにて37℃で20分間処理し、フィルター濾過でメラノサイトのみを濾液として集めた。このメラノサイトを50

10-4MのIBMX及び10ng/mlのTPAを加えた培地で、37℃、48時間培養した。これを同培地で懸濁させ、96穴ウェルに1000セル/ウェルずつ分注し、37℃で一晩培養した。メラノサイトの培地を捨て、PBSで3回洗浄した後、10%FBS加イーグルの最少培地35 μ lに置換した。これに前記検体を含むマクロファージの培養上清35 μ lずつ添加し、37℃で2晩培養し、光学顕微鏡下写真撮影を行い、この写真よりデンドライトの長さを測定した。結果を図1に示す。これより、本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤はデンドライト伸長の抑制作用に優れることが分かる。

(検体)

- 1) メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤1の1, 3ブタンジオール溶液(0.05%)
- 2) 1, 3ブタンジオール(ポジティブコントロール)
- 3) マクロファージ上清を加えない(ネガティブコントロール)

【0015】＜実施例5＞実施例4と同様に、検体を下記の如くに変え同様の検討を行った。結果を図2に示す。これより、本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤はデンドライト伸長の抑制作用に優れることが分かる。

(検体)

- 1) メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤2のジメチルスルホキシド溶液(0.0005%)
- 2) ジメチルスルホキシド(ポジティブコントロール)
- 3) マクロファージ上清を加えない(ネガティブコントロール)

【0016】＜実施例6＞実施例4と同様に、検体を下記の如くに変え同様の検討を行った。結果を図2に示す。これより、本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤はデンドライト伸長の抑制作用に優れることが分かる。

(検体)

- 1) メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤3のジメチルスルホキシド溶液(0.0005%)
- 2) ジメチルスルホキシド(ポジティブコントロール)
- 3) マクロファージ上清を加えない(ネガティブコントロール)

【0017】＜実施例7＞上記メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤1～3のメラノサイトに対する毒性を、MTTアッセイにて、スクリーニングしたが、何れもベヒクルである、1, 3-ブタンジオール及びジメチルスルホキシドと同等であり、メラノサイトに対する毒性は認められなかった。

【0018】＜実施例8＞上記メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤1～3のマクロファージに対する毒性を、細胞数計測にて、スクリーニングしたが、何れもベヒクルである、1, 3-ブタンジオール及びジメチルス

ルホキサイドと同等であり、マクロファージに対する毒性は認められなかった。

【0019】＜実施例9＞下記に示す処方に従って化粧水を作成した。即ち、処方成分を80℃で加熱、溶解させ、攪拌冷却して、化粧水を得た。この化粧水を用いて、紫外線照射に起因する、炎症を伴った黒化の改善作用を調べた。即ち、人の上腕内側部に2cm×4cmの部位を4つ設け、2日間にわたって、最少紅斑量の1.5倍の紫外線照射をこれらの部位に行い炎症を伴った黒化を起こさせた。これらの部位の標準白色板に対するΔL値を測定し、これらのそれぞれの部位に下記化粧水、

下記化粧水中のデンドライト伸長抑制剤1を水に置換し*

メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤1	0.1重量部
グリセリン	5重量部
硫酸化トレハロースナトリウム	0.1重量部
ヘパリン類似物質	0.1重量部
エタノール	5重量部
1,3-ブタンジオール	5重量部
メチルパラベン	0.1重量部
水	84.6重量部

【0020】＜実施例9＞下記に示す処方に従って化粧水を作成した。即ち、処方成分を80℃で加熱、溶解させ、攪拌冷却して、化粧水を得た。この化粧水を用いて、紫外線照射に起因する、炎症を伴った黒化の改善作用を調べた。即ち、人の上腕内側部に2cm×4cmの部位を4つ設け、2日間にわたって、最少紅斑量の1.5倍の紫外線照射をこれらの部位に行い炎症を伴った黒化を起こさせた。これらの部位の標準白色板に対するΔL値を測定し、これらのそれぞれの部位に下記化粧水、下記化粧水中のデンドライト伸長抑制剤2を水に置換し 30

たもの（対照品）、同じくデンドライト伸長抑制剤2を※

メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤2	0.1重量部
グリセリン	5重量部
硫酸化トレハロースナトリウム	0.1重量部
ヘパリン類似物質	0.1重量部
エタノール	5重量部
1,3-ブタンジオール	5重量部
メチルパラベン	0.1重量部
水	84.6重量部

【0021】＜実施例9＞下記に示す処方に従って化粧水を作成した。即ち、処方成分を80℃で加熱、溶解させ、攪拌冷却して、化粧水を得た。この化粧水を用いて、紫外線照射に起因する、炎症を伴った黒化の改善作用を調べた。即ち、人の上腕内側部に2cm×4cmの部位を4つ設け、2日間にわたって、最少紅斑量の1.5倍の紫外線照射をこれらの部位に行い炎症を伴った黒化を起こさせた。これらの部位の標準白色板に対するΔL値を測定し、これらのそれぞれの部位に下記化粧水、下記化粧水中のデンドライト伸長抑制剤3を水に置換したものの（対照品）、同じくデンドライト伸長抑制剤3を 50

*たもの（対照品）、同じくデンドライト伸長抑制剤1をアスコルビン酸ナトリウムに置換したもの（比較品1）、デンドライト伸長抑制剤1をグルタチオンに置換したもの（比較品2）で、1日1回28日間連日処理し、再び標準白色板に対するΔL値を測定し、これらより、（処置後のΔL値）－（処置前のΔL値）を算出したところ、対照品が0.5、本発明の化粧水が1.2、比較品1が0.7、比較品2が0.6であり、本発明の皮膚外用剤である化粧水が、紫外線照射によって生じた、炎症を伴った黒化に対して優れた改善効果があることがわかった。

※アスコルビン酸ナトリウムに置換したもの（比較品1）、デンドライト伸長抑制剤2をグルタチオンに置換したもの（比較品2）で、1日1回28日間連日処理し、再び標準白色板に対するΔL値を測定し、これらより、（処置後のΔL値）－（処置前のΔL値）を算出したところ、対照品が0.5、本発明の化粧水が1.5、比較品1が0.7、比較品2が0.6であり、本発明の皮膚外用剤である化粧水が、紫外線照射によって生じた、炎症を伴った黒化に対して優れた改善効果があることがわかった。

アスコルビン酸ナトリウムに置換したもの（比較品1）、デンドライト伸長抑制剤3をグルタチオンに置換したもの（比較品2）で、1日1回28日間連日処理し、再び標準白色板に対するΔL値を測定し、これらより、（処置後のΔL値）－（処置前のΔL値）を算出したところ、対照品が0.5、本発明の化粧水が1.8、比較品1が0.7、比較品2が0.6であり、本発明の皮膚外用剤である化粧水が、紫外線照射によって生じた、炎症を伴った黒化に対して優れた改善効果があることがわかった。

メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤 3
 グリセリン
 硫酸化トレハロースナトリウム
 ヘパリン類似物質
 エタノール
 1, 3-ブタンジオール
 メチルパラベン
 水

0.1 重量部
 5 重量部
 0.1 重量部
 0.1 重量部
 5 重量部
 5 重量部
 0.1 重量部
 84.6 重量部

【0022】

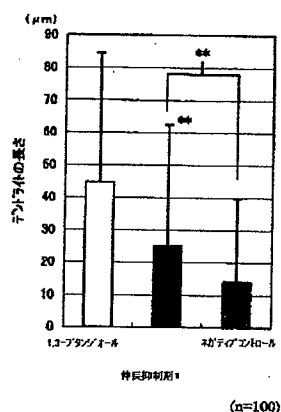
【発明の効果】本発明によれば、炎症を伴った色素異常
 やソバカスなどの色素異常に対して有効な予防或いは改
 善手段を提供することができる。

* 【図面の簡単な説明】

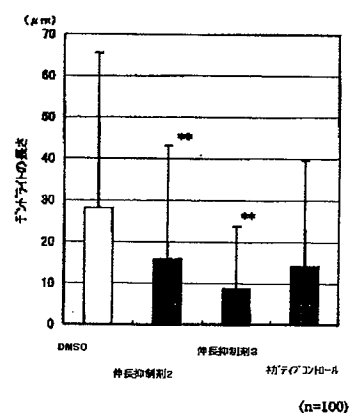
【図1】 実施例4の結果を示す図である。

【図2】 実施例5, 6の結果を示す図である。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A 61 P 17/00

43/00

識別記号

1 0 5

F I

A 61 P 17/00

43/00

ターコード (参考)

1 0 5

Fターム(参考) 4C083 AA111 AA112 AC102 AC122

AC482 AD212 BB51 CC04

DD23 DD27 EE13 EE16 FF01

FF05

4C088 AB62 AC06 BA10 CA06 MA04

MA63 NA14 ZA89 ZB21 ZC20